

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1931-1932. — N° 139

ÉTUDES

sur

LA PHYLAXIE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Lundi 13 Juin 1932

PAR

Paul-Sauveur-Félix NOBLIA

INTERNE DES HÔPITAUX

Né à CAMBO (Basses-Pyrénées), le 19 septembre 1906.

Examineurs de la Thèse	{	MM. CRUCHET, professeur	Président.
		PETGES, professeur	Juges.
		CHARRIER, agrégé	
		DELMAS-MARSALET, agrégé.	

BORDEAUX

IMPRIMERIE DE L'ACADÉMIE ET DES FACULTÉS

Y. CADORET

3, PLACE SAINT-CHRISTOLY, 3

1932

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1931-1932. — N° 139

ÉTUDES
SUR
LA PHYLAXIE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Lundi 13 Juin 1932

PAR

Paul-Sauveur-Félix NOBLIA

INTERNE DES HÔPITAUX

Né à CAMBO (Basses-Pyrénées), le 19 septembre 1906.

Examineurs de la Thèse	{	MM. CRUCHET, professeur.....	Président.
		PETGES, professeur	Juges.
		CHARRIER, agrégé	
		DELMAS-MARSALET, agrégé.	

BORDEAUX
IMPRIMERIE DE L'ACADÉMIE ET DES FACULTÉS
Y. CADORET
3, PLACE SAINT-CHRISTOLY, 3

1932

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

M. SIGALAS..... Doyen.



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. POUSSE, MOURE, PRINCETEAU, W. DUBREUILH, RIVIÈRE,
BARTHE, DENIGES, AUCHÉ.

PROFESSEURS

	MM.		MM.
Clinique médicale.....	MAURIAC.	Zoologie et parasitologie	MANDOUL
id.....	CASSAET.	Médecine expérimentale	DUPÉRIÉ.
Clinique chirurgicale.....	CHAVANNAZ.	Clinique ophtalmologique	TEULIÈRES.
id.....	BÉGOUIN.	Clinique chirurg. infantile et orthopédie..	ROCHER.
Pathologie et thérapeutiques générales...	CARLES.	Clinique gynécologique	GUYOT.
Clinique d'accouchements.....	ANDÉRODIAS.	Clinique méd. des maladies des enfants..	CRUCHET.
Anatomie pathol. et microscopie clinique.	SABRAZÈS.	Chimie biologique et médicale.....	DELAUNAY.
Anatomie.....	VILLEMIN.	Physique médicale et pharmaceutique....	SIGALAS.
Anatomie générale et histologie.....	G. DUBREUILH.	Médec. coloniale et clin. des mal. exotiques.	BONNIN.
Physiologie.....	PACHON	Clinique des malad. cutanées et syphilitiques	PETGES.
Hygiène.....	LEURET.	Clinique des maladies des voies urinaires.	DUVERGEY
Médecine légale et déontologie.....	LANDE.	Clinique des malad. nerveuses et mentales.	ABADIE.
Electroradiologie et clin. d'électricité médic.	RÉCHOU.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	PORTMANN.
Chimie.....	CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée.....	LABAT.
Botanique et matière médicale.....	BEILLE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie..	SELLIER.
Pharmacie.....	DUPOUY.	Clinique dentaire	CAVALIÉ.

MM MICHELEAU (Médecine générale). MURATET (Anatomie pathologique). GOLSE (Pharmacie).

LACOSTE (Histologie).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie	DUBECQ.	Chirurgie générale	PAPIN.
id.....	DUFOUR.	id.....	JEANNENEY.
Physiologie.....	FABRE.	id.....	CHARRIER.
Parasitologie et sciences naturelles.....	R. SIGALAS.	id.....	LOUBAT.
Médecine générale.....	CREYX.	Obstétrique.....	PERY.
id.....	AUBERTIN.	id.....	RIVIÈRE.
id.....	DAMADE.	Ophtalmologie.....	BEAUVIEUX.
id.....	PIÉCHAUD.	Dermatologie et syphiligraphie.....	JOULIA.
id.....	DELMAS-MARSALET.	Chimie générale pharmaceut. et toxicologie.	VITTE.
Maladies mentales.....	PERRENS.		

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire.....	PAPIN.	Puériculture.....	FAUGÈRE.
Physiologie.....	FABRE.	Démonstrations et préparations pharmac..	GOLSE.
Accouchements.....	RIVIÈRE.	Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS.
Ophtalmologie.....			
Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes.			MM. { CABANNES (en congé).
Cours complémentaire annexe. — Prothèse et rééducation professionnelle			BEAUVIEUX (chargé).
id.....	Clinique dentaire		N.
			GOURDON.
			DELGUEL.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MES FRERES

En témoignage de ma profonde affection.

A MES MAITRES
DU COLLEGE SAINT-LOUIS-DE-GONZAGUE

A MES AMIS

A MES CAMARADES DE L'INTERNAT

A MES MAITRES DE LA FACULTE
ET DES HOPITAUX

STAGE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CARLES (1926).

MONSIEUR LE DOCTEUR LEFEVRE (1926).

EXTERNAT

MONSIEUR LE PROFESSEUR BEGOUIN (1927).

MONSIEUR LE PROFESSEUR GUYOT (1927).

INTERNAT PROVISOIRE

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CABANNES (1928).

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LOUBAT (1928).

INTERNAT

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEURET (1929).

MONSIEUR LE PROFESSEUR MAURIAC (1929).

MONSIEUR LE PROFESSEUR BONNIN (1930).

MONSIEUR LE PROFESSEUR CRUCHET (1931-1932).

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR RENÉ CRUCHET

*Professeur de Clinique médicale des maladies des enfants
à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux,*

*Médecin des Hôpitaux,
Officier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.*

L'idée de ce travail vous appartient.
Par vos conseils qui m'ont dirigé et la
bienveillance que vous m'avez témoignée,
vous vous êtes acquis ma reconnaissance.

ETUDES

SUR

LA PHYLAXIE

CONSIDERATIONS GENERALES ET DEFINITION

Qu'est-ce que la phylaxie ?

L'idée de *phylaxie* (de φύλασσις, protection) a été introduite pour la première fois dans la science par le regretté Professeur Billard (de Clermont-Ferrand).

Ayant remarqué que les moutons et les chevreuils des montagnes d'Auvergne étaient réfractaires au venin de vipère quand ils étaient repus de fleurs de genêts, il pensa à reproduire par l'expérimentation ce fait d'empirisme banal. Et il constata effectivement que des cobayes mis en état de « mal spartéinique » résistaient admirablement à une dose mortelle de venin de vipère. Comme les moutons et les chevreuils, les cobayes étaient donc « protégés » par une substance immunisante.

Cette immunité acquise offre ceci de particulier : 1° qu'elle est due à une substance de nature absolument différente de la substance nocive contre laquelle elle assure la protection; 2° que la rapidité de son action est remarquable.

Cette forme d'immunité n'avait guère été étudiée jusqu'ici.

En effet, l'immunité, telle que nous la connaissons, peut être obtenue de deux façons :

1° Par la formation dans les humeurs de l'organisme d'anticorps neutralisant la toxine.

Ces faits ont conduit à la thérapeutique par les sérums : ce sont les cas d'*immunité humorale*.

2° En habituant l'organisme à des doses d'abord faibles, puis graduellement croissantes de ce poison. Les arsénicophages du Tyrol avalent des doses de 30 centigrammes d'acide arsénieux, alors que la dose mortelle est de 3 à 15 centigrammes. C'est la résistance des cellules qui est accrue par l'accoutumance : c'est la *Mithridatisation*.

Ainsi, les faits désignés sous le nom de *phylaxie* diffèrent des cas d'immunité humorale, ou par accoutumance :

par l'absence d'anticorps;
la rapidité d'apparition de l'immunité;
la non-spécificité de l'immunité qui s'exerce vis-à-vis de substances d'origines très variées.

Il y a également à préciser ce qu'on entend par protection. Cette protection doit-elle être exclusivement préventive?

Une substance phylactisante peut, en effet, imprégner un tissu avant que la substance nocive l'atteigne; mais si on prend dans sa signification littérale le mot protection : secours, il n'est pas douteux qu'il faille comprendre parmi les phénomènes de phylaxie des cas où la protection se manifeste, même si l'absorption du toxique a précédé celle de la substance phylactisante.

Par exemple : Si on injecte de la toxine tétanique à un lapin, il y a un « temps perdu », parfois de

plusieurs jours, avant que les symptômes morbides se manifestent. Si donc, pendant cette période d'« incubation », on fait absorber une substance inhibant la marche de l'intoxication par un phénomène qui n'est pas seulement humoral, je dis qu'on se trouve en présence d'un cas de phylaxie.

De nombreuses expériences *in vitro* sur les animaux de laboratoire font connaître la réalité de ces faits.

Oré avait découvert, en 1875, le même fait, pour la toxine des champignons vénéneux. A l'aide d'eau vinaigrée, il extrait la toxine de l'agaric bulbeux et il trouve que la poudre de charbon mélangée à la solution vinaigrée contenant le toxique s'empare du poison. De plus, l'eau vinaigrée injectée au chien l'empoisonne avec les signes caractéristiques de l'intoxication par l'agaric, la dissociation étant faite dans l'organisme. Le poison était déplacé de ses combinaisons, mais non détruit.

Nous rappelons l'expérience de Bang sur les hématies envenimées. Il prend des globules envenimés à froid; si on les porte à la température de 37 degrés, ils seront hémolysés. Or, en lavant ces hématies avec une solution de HCl, ils ne sont plus hémolysables, même en présence de lécithine. Le venin n'a pas été détruit, mais déplacé par l'acide de sa combinaison avec l'élément basique des globules. Il en conclut : « C'est dire que le venin est lui-même un corps acide pour lequel les métaux Al-Ca Na ont une affinité manifeste. »

En 1905, Morgenroth découvre que la neurotoxine peut être séparée du mélange neutre : venin + sérum antivenimeux (Cryptotoxine de Vincent) par addition d'une solution d'acide chlorhydrique ou de quelque autre acide minéral ou organique.

En 1907, MM. Calmette et Massol reprennent la

question de la régénération du venin dans le mélange venin + sérum antivenimeux, considéré depuis longtemps par Calmette comme peu stable. A l'action des acides et de la chaleur, ils ajoutent celle de l'alcool. Les dilutions à 50 p. 100 d'alcool acidifié dissocient le mélange à la température ordinaire.

En 1914, Scaffidi montre que les alcalis à faible dose permettent comme les acides de récupérer la toxine.

Arthus, en utilisant le pouvoir coagulant du venin, montre la possibilité d'obtenir *la dissociation du mélange atoxique* par l'eau distillée.

En 1928, Le Clerc tente d'obtenir la défixation de certaines toxines neurotropes à l'aide d'anesthésiques. Agissant avec la toxine diphtérique, il aboutit à un échec. Pour la toxine tétanique, on sait que Wasserman et Takaki prouvent la neutralisation absolue de la toxine tétanique par la substance cérébrale broyée.

Marie et Tiffenau, en 1908, montrent que l'addition d'alcool au mélange neutre toxine-cerveau redonne au mélange sa toxicité.

L'éther, le chloroforme, l'alcool, provoquent la dissociation de la combinaison atoxique cerveau-toxine et régénèrent le poison.

N'est-ce pas un phénomène analogue qui est obtenu avec un lapin qui reçoit 1 milligramme de sulfate de strychnine? Dès les premières secousses cloniques, on injecte de l'alcool éthylique, et très rapidement les convulsions sont inhibées.

Voici, en conclusion, la définition que nous proposons :

Définition. — La phylaxie consiste en ce fait : qu'un poison, virus, toxique ou toxine qui, dans certaines conditions déterminées, entraîne un trouble grave du fonctionnement de l'organisme, et même la

mort, devient inoffensif dès que l'organisme reçoit une substance qui le protège, que cette substance — elle-même poison, virus, toxique ou toxine (mais de nature absolument différente de celle qu'elle rend inopérante) — soit introduite dans l'organisme préventivement, ou suffisamment à temps pour arrêter l'action nocive déjà commençante des poison, virus, toxique ou toxine considérés.

LES PRECURSEURS DANS L'ETUDE DE LA PHYLAXIE

Nous nous sommes demandé si, en créant ce néologisme de *phylaxie*, on n'aurait pas, comme il arrive souvent, donné un nom différent à des faits anciennement connus.

Le *Dictionnaire des Sciences médicales*, édité en 1810, ne consacre pas d'article où l'on puisse retrouver cette notion de l'accroissement de la résistance de l'organisme à l'égard des toxines. On y trouve traitée la question des abxipharmaques (chasse-poison), des antidotes, qui renferme très imprécise l'idée de substitution possible d'une substance anodine à un poison mortel; quelques-uns de ces cas peuvent entrer dans le cadre de la phylaxie.

De nombreuses expériences pratiquées dans des buts divers eussent permis d'entrevoir la possibilité de changer les effets des toxiques agissant sur les cellules en modifiant l'état de ces dernières.

Vers 1874, le Professeur Oré, de Bordeaux, par ses recherches sur l'intoxication par les champignons, montrait la voie qu'il fallait suivre. Ses expériences sur l'empoisonnement par l'agaric bulbeux, la strychnine, le chloral et le tétanos, sont pleines d'enseignements.

Elles révèlent la logique et la clarté du plan qui le guidait dans ses recherches. La rigueur de son argumentation qu'il appuyait sur les qualités d'observation les plus solides.

Elles montrent la confiance qu'il fondait sur l'expérimentation, pour dissiper les obscurités enveloppant nombre de faits cliniques et s'efforcer de remplacer l'empirisme par une thérapeutique rationnelle.

Erlich montrait, à l'aide de colorants, la possibilité du passage de substances à l'intérieur des cellules vivantes.

Vers 1900, Léonard Hill révèle, par la méthode de coloration vitale d'Erlich (injection de bleu de méthylène associée à l'anesthésie chloroformique), la suspension des phénomènes d'oxydation du cerveau et la persistance de sa coloration en bleu.

César Phisalix, plus tard Marie Phisalix, étudiant les venins de serpents, de batraciens, révèlent les relations existant entre des toxines d'origines très diverses. Ils montrent la possibilité de créer des immunités croisées et donnent des faits caractéristiques de la phylaxie.

Noguchi, Bertrand, recherchent des moyens d'accroître la résistance des hématies vis-à-vis d'agents hémolytiques.

Le Professeur Billard, en 1913, s'efforce d'obtenir une immunité à l'égard du virus de la rage à l'aide du suc d'autolyse du foie de porc. A partir de décembre 1926, il publie à la Société de biologie une série de notes sur l'inactivation de certaines neurotoxines par le sulfate de spartéine, la scopolamine, certaines eaux minérales. Il émet une hypothèse de travail sur le mode d'action des poisons du système nerveux qui serait imprégné par eux à la manière d'une substance tinctoriale.

En janvier 1931, le Professeur Cruchet adresse à l'Académie de médecine une note dans laquelle, après avoir rappelé les travaux d'Oré, il développe la conception de la phylaxie et cite des observations de malades atteints de tétanos qu'il a traités dès 1900 par le chloral intraveineux associé au sérum; il généralise la méthode, l'applique à la diphtérie et présente son application aux affections neurotoxiques.

Ces dernières années, les publications se sont mul-

tipliées au sujet du traitement du tétanos par la méthode chloroformique de Dufour, de la phylaxie cellulaire par le Professeur Dodel, de l'action phylactique des eaux minérales; parmi les auteurs qui ont traité cette branche, nous citerons Perrin et Cuénot, Meugeot et Aubertot et le rapport de Ferreyroles, Monot et Barrot, le 23 mars 1931, à la Société d'hydrologie et de climatologie de Paris.

Ce regard sur le passé montre les principales étapes parcourues pour atteindre ce but de protection de l'organisme; d'abord l'observation empirique, puis l'expérimentation et enfin ses applications cliniques.

Dans cette étude nous avons repris les expériences pratiquées par le Professeur Billard, que nous avons complétées par un nombre important d'expériences personnelles. Nous avons été amené à utiliser divers animaux — surtout cobayes et lapins — dont le chiffre se rapproche de 200. Nous n'avons rapporté, dans les différents chapitres de notre travail, que les expériences types, ne voulant pas inutilement alourdir notre texte par des répétitions.

Comme toxique nous avons essayé surtout la strychnine après avoir fait un essai avec les poisons du cœur.

Après avoir expérimenté nombre de substances comme l'arsenic, l'hypochlorite de chaux, le mercure, le bismuth, nous avons retenu l'alcool, le vin, le salicylate de soude, le chloral, les eaux minérales de Cambo.

Nous avons utilisé le virus rabique comme type d'infection neurotrope.

Dans un chapitre bref sur la phylaxie en clinique nous avons envisagé les applications principales qui peuvent être rapportées à cette méthode nouvelle.

Enfin, nous terminons par un exposé des interprétations que l'on peut donner de ces faits et les conclusions auxquelles nous avons abouti.

PHYLAXIE PAR LA SPARTEINE

Au début de cette étude, nous ne pouvions mieux faire que de citer l'observation princeps qui a conduit le Professeur Billard à la conception de la phylaxie.

« Quand les giboulées de neige, écrit-il, ont couvert le sol, au printemps, après quelques belles journées de soleil, il arrive souvent que les bergers d'Auvergne font sortir tout de même leurs troupeaux pour éviter les méfaits d'une longue stabulation.

» Les pousses vertes des genêts émergent du tapis de neige, et les moutons broutent avidement cette verdure; ceux qui en abusent malgré leur surveillant paraissent moins alertes, ont une démarche ébrieuse, ils sont « gourds », disent les bergers. Les braconniers savent aussi que lorsque, au printemps, les chevreuils sont repus de fleurs de genêts, ils deviennent très faciles à prendre à la course. « Ils ne sont pas dégourdis. » Nous disons qu'ils sont en état de mal spartéinique. Or, pendant cette période, moutons et chevreuils sont, paraît-il, réfractaires au venin de vipère, c'est du moins ce que m'a confié mon berger.

» Le laboratoire va-t-il affirmer la science du berger? On peut facilement mettre un cobaye en état de mal spartéinique sans qu'il succombe à ce mal. Il suffit de lui injecter 5 milligrammes de sulfate de spartéine par 100 grammes de son poids. Pendant que le cobaye est en état de mal spartéi-

nique, injectons-lui une dose de venin cinq fois supérieure à la minima mortelle (5/10 de milligramme pour 100 grammes d'animal), et nous verrons qu'il résiste parfaitement à l'envenimation; j'ai vu quelques cobayes résister à dix fois la minima mortelle. Bien plus, si on injecte venin et spartéine mélangés dans la seringue, l'animal ne présente pas non plus d'accident. »

Voilà donc un fait bien établi : la spartéine empêche l'effet toxique du venin de vipère.

Spartéine et strychnine :

Le 28 mars 1932, nous injectons dans le péritoine de deux lapins, pesant respectivement 1.400 et 1.700 grammes, quatre milligrammes de sulfate de spartéine par 100 grammes d'animal.

Trente minutes plus tard, injection par voie intrapéritonéale de 2 cc. 7 pour le premier et de 3 cc. 3 pour le second d'une solution de sulfate de strychnine à 1/2 milligramme par centimètre cube.

Survie sans incident.

Spartéine et toxine diphtérique. — Dujarric de la Rivière (R.), Tissier (M.), Lafaille (A.), dans une communication à la *Société de biologie* (séance du 23 juillet 1927) « sur les effets des toxines diphtériques et tétaniques chez les animaux soumis à l'action de certains poisons » disent : « Nous avons vu que, conformément à ce que Billard a indiqué pour le venin de vipère, la spartéine protège dans une certaine mesure contre l'intoxication diphtérique ou tétanique. »

On peut lire dans le *Journal de physiologie et de pathologie générale* (t. XXV, n° 1, mars 1927), à la page 53, sous la signature du Professeur Billard.

INACTIVATION DE LA TOXINE DIPHTÉRIQUE PAR LE SULFATE DE SPARTÉINE. — Le cobaye n° 71 reçoit une injection de toxine diphtérique qui tue le témoin en 24 heures. Cette

toxine a été mélangée dans la seringue avec une dose de spartéine correspondant à 5 milligrammes pour 100 grammes d'animal. Cet animal survit. Nous avons reproduit cette épreuve nombre de fois toujours avec les mêmes résultats.

Essais d'inactivation de la toxine tétanique par le sulfate de spartéine. Nous avons totalement échoué dans nos expériences.

La toxine tétanique est une toxine à incubation, il est possible qu'en créant un état de mal spartéinique prolongé, j'arrive à inactiver la toxine tétanique.

Par ailleurs, le 27 février 1927, dans les *Comptes rendus de la Société de biologie*, paraissait cette communication du Professeur Billard :

Il m'a été permis, en effet, de constater un phénomène d'incubation pour la mise en valeur de la phylaxie par la spartéine et les eaux minérales analogue à l'incubation qui s'impose dans l'évolution des états anaphylactiques, mais avec des résultats inversés. Voici, en effet, ce que j'ai observé avec la spartéine :

Quatre cobayes reçoivent une injection préparante de spartéine à dose hypomortelle. L'injection déchainante est faite avec une dose de toxine tétanique mortelle pour les témoins en quatre-vingt-douze heures.

Cobaye A : Toxine tétanique injectée 24 heures après la spartéine : Mort en 101 heures.

Cobaye B : Toxine tétanique injectée 3 jours après la spartéine : Mort en 130 heures.

Cobaye C : Toxine tétanique injectée 9 jours après la spartéine : Survie sans incidents.

Cobaye D : Toxine tétanique injectée 13 jours après la spartéine : Survie sans accidents.

Cette phylaxie par la spartéine après une seule injection m'a paru durer (plus ou moins active) de 15 à 3 semaines.

Examen de ces expériences. — Ces derniers résultats sont particulièrement intéressants à signaler, car, dans les essais précédents, l'expérimentateur reconnaissait son échec complet d'obtenir l'inactiva-

tion de la toxine tétanique avec la spartéine. Personnellement, nous réservons notre opinion, n'ayant pas fait d'expériences nouvelles sur ce point.

Spartéine et virus rabique. — La spartéine protège-t-elle contre une infection neurotrope comme la rage?

Nous prenons trois lapins A, B, C, pesant respectivement 1 kg. 500, 1 kg. 200 et 1 kg. 300, ils sont injectés tous les deux jours à partir du 21 février 1932, avec 4 milligrammes de sulfate de spartéine par 100 grammes de poids. Huit jours après : inoculation intracérébrale de virus rabique.

Les trois lapins ont présenté les premiers signes de la maladie huit jours plus tard, dans les mêmes délais que les témoins.

Conclusions. — En somme, la spartéine protège nettement contre le venin de vipère, le sulfate de strychnine.

A l'égard de la toxine tétanique et diphtérique, son action est plus difficile à apprécier. Contre le virus rabique, pas de phylaxie.

PHYLAXIE PAR L'ALCOOL

La clinique ayant établi de longue date l'influence de l'alcool sur le système nerveux, j'ai pensé qu'il serait intéressant d'étudier cette action au moyen de la méthode phylactique.

Alcool et strychnine. — J'ai pris comme poison à expérimenter le sulfate de strychnine, qui a l'avantage d'agir rapidement, avec une sûreté absolue et dont la dose minima mortelle est facile à mesurer.

Les animaux utilisés étaient des lapins dont le poids variait de 1 kilo à 1 kg. 800.

Le 26 février 1932, à un lapin de 1 kg. 500, j'injecte dans le péritoine une solution de sulfate de strychnine à 0 mg. 5 par cc. Première secousse clonique très brutale.

7 minutes après, contractions répétées, opisthotonos. Mort en 16 minutes.

Lapin 2 : 1 kg. 400. Injection d'alcool éthylique intrapéritonéal. 10 centigrammes par 100 grammes, dilués dans le triple du volume d'eau distillée.

Sitôt après l'injection, l'animal manifeste une légère agitation; 15 minutes plus tard, parésie du train postérieur.

30 minutes après le début, injection de strychnine à dose de 1 milligramme par kilo de poids (dose qui tue en 15 minutes).

L'animal ne présente aucun trouble et survit sans incident.

Nous avons répété plusieurs fois (huit lapins) les mêmes expériences, employant même des doses de

1 milligramme par kilo, avec les mêmes résultats. Notre surprise était assez vive, car on aurait pu penser que l'addition de deux substances toxiques jouant un rôle d'excitant comme la strychnine et l'alcool, leurs effets devaient s'ajouter; au contraire, il y a eu protection contre l'effet convulsivant de la strychnine.

Injection de strychnine dans la moelle. — On pourrait objecter que la strychnine est modifiée par l'alcool injecté dans le péritoine une demi-heure plus tôt. Nous avons injecté les deux substances par deux voies différentes.:

Nous préparons un lapin avec de l'alcool éthylique injecté dans le péritoine.

30 minutes plus tard j'injecte au niveau de la moelle lombaire du sulfate de strychnine à la dose de un milligramme par kilo.

Après une minute, violentes secousses du train postérieur; l'animal se débat avec force.

Une demi-heure plus tard il ne subsiste aucun trouble. Le témoin est mort en 17 minutes.

Effet curateur de l'alcool :

Un lapin reçoit de la strychnine aux doses indiquées précédemment.

10 minutes après, secousses violentes, trismus, opisthotonos.

5 minutes plus tard, j'injecte dans le péritoine de l'alcool absolu, dilué dans trois fois son volume d'eau distillée. Les secousses s'arrêtent en 5 minutes, la respiration, quoique rapide, devient régulière : l'opisthotonos disparaît.

30 minutes après, les secousses cloniques ont complètement disparu et il subsiste seulement un peu de parésie du train postérieur.

L'alcool ne doit pas être injecté trop tardivement, après les premières secousses, si on veut obtenir la

survie. De plus, à plusieurs reprises, les lapins ainsi traités ont gardé une paralysie complète du train postérieur, sans tendance à la guérison.

Cette influence curatrice est intéressante, car elle montre la possibilité de modifier l'action de substances ayant déjà pénétré dans la cellule nerveuse comme c'était le cas pour la strychnine.

Alcool et spartéine.

Lapin de 1 kg. 250. Injection à 16 h. 5 dans le péritoine de 1 cc. d'alcool absolu. A 16 h. 35, dans le péritoine : 11 centigrammes de spartéine.

20 minutes plus tard, parésie : Survie.

La dose toxique, si elle est trop élevée, tue l'animal malgré l'alcool. Il ne semble pas qu'on puisse dépasser une fois et demie la dose mortelle.

Exp. XXII : Préparation par l'alcool. Lapin de 1 kg. 200. 30 minutes plus tard, 14 milligrammes de spartéine par 100 grammes.

Mort en 12 minutes.

Alcool et virus rabique :

Deux lapins de 1 kg. 300 et 1 kg. 400 sont préparés par des injections intrapéritonéales d'alcool.

Inoculation intracérébrale de virus fixe le 21 mars 1932. Les premiers symptômes apparaissent 8 jours plus tard dans le même temps que pour les témoins.

Alcool et diphtérie :

Nous avons employé de la toxine diphtérique tuant un cobaye à 1/400 de cc., délivrée par l'Institut Pasteur de Bordeaux.

Lapin de 900 grammes. Injection intrapéritonéale de 0 cc. 9 d'alcool absolu dilué dans trois fois son volume d'eau distillée.

30 minutes plus tard, injection sous-cutanée de 2 cc. de la toxine diphtérique diluée au 1/50. Mort en 60 heures. Aspect habituel des intoxications des reins très congestifs, le foie est friable avec des traînées jaunâtres.

Cette expérience répétée sur cinq a donné le même résultat. Les témoins sont morts en 36 heures avec les mêmes lésions.

Conclusions. — L'alcool protège nettement contre les effets de la strychnine, de la spartéine et probablement d'autres substances. Cette phylaxie est obtenue même si la strychnine est injectée dans la moelle d'un lapin qui a reçu l'alcool dans le péritoine.

Vis-à-vis de la toxine diphtérique, il paraît n'avoir pas d'influence protectrice très nette.

L'évolution de la rage n'a pas paru être modifiée.

PHYLAXIE PAR LE VIN

Après l'étude des propriétés phylactiques de l'alcool éthylique, l'idée naissait immédiatement d'expérimenter avec du vin. Les résultats présentaient un intérêt très vif à cause de l'usage courant de cette boisson.

Ce n'était pas la première fois que l'alcool était ainsi introduit dans l'organisme par la voie sous-cutanée. C'est ainsi que contre le choléra Adam Taurie avait tenté des injections de whisky, Magendie, une solution alcoolique camphrée et Duchaussoy, à la menthe filtrée avec alcoolat de mélisse. Ces essais n'eurent aucun succès, d'ailleurs ils étaient faits dans le but de guérir l'infection cholérique et non dans le dessein de recherches sur la phylaxie.

Nous avons employé, à cause de sa teneur un peu plus élevée en alcool, du vin blanc de Sauternes (Château de Bouyot).

Strychnine :

Le 27 février, à un lapin de 1 kg. 400, nous injectons dans la veine marginale de l'oreille 11 cc. de vin dilué dans du sérum physiologique.

20 minutes après il présente un peu de parésie du train postérieur. A ce moment, nous injectons dans le péritoine 2 milligrammes de sulfate de strychnine à 0 mg. 5 par centimètre cube. Malgré cette dose, près de deux fois supérieure à la minima mortelle, le lapin survit sans incident.

Cette épreuve plusieurs fois renouvelée (quatre lapins) a donné les mêmes résultats.

Si l'injection du vin est pratiquée après que la strychnine a déclenché des contractions cloniques, celles-ci disparaissent moins vite qu'après l'injection d'alcool pur. Pour que cette sédation apparaisse, il faut d'abord que la dose de strychnine injectée ne soit pas trop élevée, sinon le lapin meurt presque dès les premières secousses, et en second lieu, que l'injection du vin soit faite très rapidement après les premières secousses.

Toxine diphtérique :

Nous avons pratiqué plusieurs expériences vis-à-vis de la toxine diphtérique qui était identique à celle utilisée dans les essais antérieurs.

Voici la première série :

Le 1^{er} mars 1932, à un lapin de 1 kg. 500, injection intrapéritonéale de 4 cc. de vin blanc.

30 minutes plus tard, injection intrapéritonéale de 1/50 de cc. de toxine diphtérique, diluée dans de l'eau distillée. 24 heures plus tard, le lapin ne mange plus. Il meurt vers la 48^e heure. Le péritoine est très vascularisé; comme toujours le foie présente des lésions de dégénérescence très accentuées.

Le lapin témoin est mort en 36 heures.

Peut-on attribuer au vin la légère prolongation de la vie constatée ? La toxine diphtérique injectée à des lapins à des doses en rapport avec leur poids a présenté dans nos essais une irrégularité déconcertante dans son action, à moins d'employer des doses massives qui empêchent de tirer des conclusions précises.

Dans d'autres séries d'expériences sur cinq lapins, nous avons essayé de démontrer que le vin pouvait jouer un rôle protecteur en favorisant l'*action du sérum antidiphtérique* de l'Institut Pasteur. Ici encore même incertitude des résultats qui nous oblige à re-

prendre cette question ultérieurement. Pourtant on peut avancer que cette action protectrice vis-à-vis de la toxine diphtérique ou favorisante de l'action du sérum antidiphtérique n'est pas très accentuée.

Le fait que l'alcool éthylique ou le vin protège contre certaines toxines, en particulier la strychnine, est suffisamment intéressant par lui-même. Peut-être peut-on y voir une explication de l'action protectrice si fréquemment vantée des boissons alcoolisées contre certaines toxi-infections, en particulier la grippe.

Vin rouge et sulfate de spartéine.

Le 14 avril 1932, à 17 h. 25, injection intrapéritonéale de 15 cc. de vin rouge ordinaire à un lapin de 1 kg. 050.

A 18 heures, injection intrapéritonéale de 11 centigrammes de spartéine, dose qui tue à coup sûr.

Survie sans incident.

Conclusions. — L'action phylactique du vin injecté dans le péritoine ou les veines du lapin est nette à l'égard du sulfate de strychnine. Le vin peut inhiber les secousses cloniques même s'il est absorbé après l'apparition des premières convulsions. Il protège contre l'action paralysante de la spartéine. A l'égard de la toxine diphtérique son influence n'a pu être précisée d'une manière certaine.

PHYLAXIE PAR L'UROFORMINE

Dans son ouvrage, Billard écrit qu'ayant remarqué l'emploi du formol par les anatomistes dans le but de fixer et de durcir le cerveau, il se demanda si, le formol ayant une affinité très particulière pour le système nerveux, le complexe formol-toxine, de l'anatoxine, ne se dédoublerait pas, dans l'organisme, en formol qui se fixerait sur le système nerveux et empêcherait l'action de la neurotoxine.

Cette hypothèse du Professeur Billard l'a conduit à expérimenter l'influence phylactique de l'uroformine. Voici ses observations :

Le 16 décembre : j'injecte quatre cobayes :

A. — Avec uroformine Gobey, à la dose de 3 centigrammes pour 100 grammes d'animal et j'ajoute dans la seringue 10 milligrammes de sulfate de spartéine par 100 grammes d'animal : mort en 45 minutes.

B. — Avec uroformine aux mêmes doses, 15 minutes avant la spartéine : survie sans accidents.

C. — Avec uroformine après spartéine : mort en 20 minutes.

D. — Témoin avec spartéine : mort en 45 minutes.

Ces résultats ont été retrouvés par Dodel.

A notre tour nous les avons reprises; au lieu de cobayes, nous avons employé comme animaux d'expérience six lapins. Nous avons pu vérifier le bien-fondé des observations de Billard sur ces deux points:

1° L'injection d'uroformine pratiquée avant la spartéine : pas d'accident;

2° L'injection d'uroformine pratiquée après la spartéine : la mort est précipitée.

Nous avons utilisé des doses beaucoup plus élevées d'uroformine qui sont très bien supportées (3 grammes d'uroformine à 0 g. 25 par centimètre cube ne provoquent aucun incident).

L'accroissement des doses d'uroformine n'augmente pas la phylaxie. Il y a un seuil.

Uroformine et strychnine. — Nous avons recherché son action vis-à-vis de la strychnine.

Un lapin de 1 kg. 300 est injecté avec 5 centigrammes d'uroformine par 100 grammes.

30 minutes plus tard : 1 mg. 5 de strychnine.

Survie sans accidents.

L'action est encore favorable, même si on l'injecte sitôt après l'apparition des convulsions dues à la strychnine. Si on tarde 10 minutes ou 15 minutes dans les cas où la dose toxique est prise, 9/10 de milligramme par kilo, la mort est accélérée; elle survient en 3 ou 4 minutes, alors que les témoins survivent parfois de 30 à 35 minutes.

Ces expériences révèlent la haute importance du *facteur temps* dans les médications associées.

Les résultats peuvent être très différents suivant qu'un remède actif est pris avant ou après un autre. L'ordre de leur succession est loin d'être indifférent.

Uroformine et virus rabique. — Nous avons pensé qu'en imprégnant l'organisme pendant plusieurs jours, l'action protectrice d'une substance serait particulièrement nette.

Le 29 janvier 1932, nous avons pratiqué sur deux lapins (1 kg. 200 et 1 kg. 400) une injection intrapéritonéale de 0 g. 20 d'uroformine. Nous avons répété cette opération chaque matin pendant huit jours. Le 6 février on inocule le virus rabique dans le cerveau. Les deux lapins sont morts les 21 et 22 février, après avoir présenté un amaigrissement assez accentué.

Les témoins inoculés avec le même virus étaient morts entre les 11 et 14 février. Donc il y a eu un allongement intéressant de l'incubation.

Dans une nouvelle série, nous avons voulu voir si l'uroformine injectée à plusieurs reprises, après l'inoculation du virus rabique, retarderait l'apparition des premiers symptômes:

Deux lapins (1 kg. 400 et 1 kg. 450) inoculés à l'Institut Pasteur le 21 mars sont morts les 22 et 23 mars, à peu près dans le même temps que les témoins.

Dans ces deux cas, l'uroformine injectée après l'inoculation du virus rabique paraît n'avoir eu aucune influence.

Le rôle de l'uroformine n'est pas pour nous surprendre, car on sait que l'hexaméthylène-tétramine se décompose dans l'organisme avec libération de formaldéhyde.

On avait déjà employé le formol en injections intramusculaires dans le traitement du tétanos, avec un succès d'ailleurs discuté.

Conclusions. — Maintenant l'expérimentation démontre que l'uroformine, à l'égard de certains toxiques du système nerveux, comme la spartéine, la strychnine, joue un rôle certain, influence qui est très différente suivant qu'elle est injectée avant le poison (rôle protecteur), ou après (aggravation).

Enfin, elle a une influence légèrement favorable à l'égard d'infection neurotrope, comme nous l'avons constaté pour le virus rabique.

PHYLAXIE PAR LE CHLOROFORME

Nicloux a mis en évidence le tropisme des anesthésiques pour les lipoïdes du névraxe.

Overton a utilisé le chloroforme pour établir le groupe des lipoïdes, aussi, comme le fait remarquer Billard, ne devons-nous pas être surpris si les anesthésiques modifiaient *in vivo* l'équilibre des lipoïdes du névraxe et rendaient celui-ci sensible ou réfractaire aux neurotoxines?

Cette question présente un autre intérêt du fait des observations cliniques du Professeur Cruchet, de Dufour, Le Clerc sur le traitement du tétanos par injections de sérum antitétanique, sous anesthésie.

Chloroforme et spartéine. — Son action phylactique a d'abord été essayée contre la spartéine. Voici la page de Billard dans son ouvrage *La phylaxie*.

1° Cobaye témoin 400 grammes : Injection de 8 milligrammes de spartéine pour 100 grammes de poids. Survie, 21 minutes.

2° Cobaye 270 grammes : Anesthésie, 3 minutes; réveil, 6 minutes plus tard. Injection de 8 milligrammes de spartéine; 7 minutes après, réveil. Survie, 36 minutes.

3° Cobaye 290 grammes : Injection de spartéine, suivie d'anesthésie.

L'animal présente des accidents spartéiniques graves une demi-heure après et qui durent une heure; régressent rapidement. Deux heures plus tard, l'animal paraît normal.

4° Cobaye 340 grammes. Anesthésie de 3 minutes 15 secondes. Injection de spartéine avant le réveil, qui a eu lieu

en 8 minutes, survit après avoir présenté une légère parésie de la sangle abdominale.

Donc, l'action phylactique du chloroforme contre la spartéine est réelle, mais j'ai observé qu'elle dure peu et ne se manifeste que pendant l'anesthésie, puisque, sur un lot de 25 cobayes, j'ai pu sauver seulement ceux traités à la spartéine pendant l'anesthésie ou ceux anesthésiés aussitôt après l'injection.

Nous avons renouvelé, au laboratoire du Professeur Cruchet, les mêmes essais sur 6 lapins. Des résultats analogues à ceux de Billard ont été obtenus :

- 1° d'abord, l'action protectrice du chloroforme est très fugace;
- 2° elle est peu intense, car si la minima mortelle du poison est un peu dépassée, le chloroforme n'agit plus.

Chloroforme et strychnine. — Mêmes conclusions que pour la spartéine.

EXPÉRIENCE A. — Un lapin de 1 kilo, anesthésié depuis trois minutes. Injection de 1 milligramme de sulfate de strychnine. On continue l'anesthésie 5 minutes. Il survit.

EXPÉRIENCE B. — Lapin de 1 kg. 100 est endormi par le chloroforme. Pendant l'anesthésie, qui est continuée de manière à ce que le réflexe cornéen disparaisse, injection de 3 milligrammes de strychnine. 8 minutes après l'injection, apparaissent quelques légères secousses aux membres postérieurs, puis aux membres antérieurs, tandis que le lapin présente alternativement des mouvements de mastication et de traction de la langue. Il n'y a pas d'opisthotonos, l'anesthésie est continuée sans interruption, tout en évitant de l'intoxiquer par le chloroforme. Cet état dure environ 10 minutes, puis les mouvements respiratoires cessent, tandis qu'il continue à mastiquer. La pupille se dilate, il meurt en quelques secondes.

Cette expérience montre que *l'écran formé* par les anesthésiques n'est pas infranchissable aux toxines telles que la strychnine.

Chloroforme et venin de vipère. — Billard, ici encore, découvre une légère influence favorable du chloroforme, à condition que l'anesthésie soit donnée avant le venin, et si la dose de celui-ci est très voisine de la minima mortelle.

Chloroforme et diphtérie. — Ce chapitre suscitait un intérêt tout particulier, en raison de ses applications cliniques. De plus, ce fait bien établi aurait présenté une importance beaucoup plus générale, en ce sens qu'il aurait montré l'influence d'un corps clinique bien défini comme le chloroforme sur les effets dans l'organisme d'un complexe tel qu'une toxine microbienne. Nous avons tenté plusieurs séries d'expériences en pure perte, car la toxine diphtérique utilisée avait perdu tout pouvoir toxique.

1° Trois lapins A, B et C reçoivent une injection intrapéritonéale de 1/6 de cc.. Aussitôt après, anesthésie au chloroforme de 5 minutes. Ils meurent en 30, 34 et 36 heures.

2° Cinq lapins : A', B', C', D', E'. Injection de 1/4 de cc. intrapéritonéal. Dès le lendemain, ils cessent de manger. A', B', C', D', E', reçoivent 4 cc. de sérum antidiphtérique intrapéritonéal, 11 cc. de sérum sous-cutané.

45 minutes plus tard : A', B', sont endormis au chloroforme; C'D', à l'éther; E' sert de témoin.

C' meurt au cours de l'anesthésie.

A', B', D' sont trouvés morts le lendemain. Leur foie est très friable et présente de nombreux îlots de dégénérescence graisseuse. Les reins sont congestionnés.

E', qui n'avait pas reçu d'anesthésie, survit.

Nous nous empressons d'écrire que ces expériences n'ont pas été pratiquées sur une assez grande échelle pour permettre une conclusion ferme; nous les reprendrons prochainement. Pourtant, il semble que l'action protectrice du chloroforme vis-à-vis de la toxine diphtérique est modérée, et son action favo-

risante de l'effet antitoxique du sérum peu nette. Voici les résultats de Billard :

1° Cobaye témoin : Mort par la toxine en 31 heures.

2° Cobaye de 400 grammes : Anesthésie à 17 h. 25. Injection de toxine à 17 h. 40. Survie.

3° Cobaye de 360 grammes : Injection de toxine diphtérique à 17 heures et anesthésie à 17 h. 15. Mort en 16 heures.

L'anesthésie a paru être phylactique au point de vue préventif, mais néfaste au point de vue curatif.

Nous rappelons encore combien la dose minima de toxine mortelle est variable et difficile à préciser, du moins dans nos essais.

Chloroforme et toxine tétanique. — Les essais de Billard lui ont donné des résultats insuffisants, et ceci doit s'expliquer par la phylaxie fugace du chloroforme, qui ne saurait arrêter l'invasion progressive mais lente de la toxine tétanique.

Il eût été à souhaiter que l'expérimentation confirme la valeur de la méthode de Dufour. Il est indéniable, au point de vue clinique, que le chloral, les anesthésiques en diminuant la contracture, facilitent les injections et soulagent les patients; ces résultats suffisent à justifier cette méthode. Peut-être est-il plus délicat de les attribuer à l'action phylactique proprement dite des anesthésiques. On ne saurait perdre de vue la variabilité des cas de tétanos, et les observations de malades portent presque toujours sur des tétanos à incubation prolongée et à évolution subaiguë, dont le pronostic, en dehors de tout traitement, est plus favorable que celui dont l'évolution rapide se rapproche des cas expérimentaux, pour lesquels la méthode phylactique n'a pas encore apporté des preuves forçant la conviction.

PHYLAXIE PAR LE SALICYLATE DE SOUDE

L'emploi courant de ce produit dans les infections neurotropes, son efficacité si marquée dans la maladie rhumatismale, imposaient son étude du point de vue phylactique.

Sulfate de spartéine :

Lapin de 1.100 grammes. — Injection dans la veine marginale de l'oreille de 0 g. 50 de la solution de salicylate de soude à 10 p. 100 (Clin).

Trente minutes plus tard, injection par une voie différente intrapéritonéale de 10 milligrammes de sulfate de spartéine.

Survie sans incident.

Dans ce cas, comme dans plusieurs autres précédents, on ne peut invoquer une modification directe de la spartéine par le salicylate de soude.

Sulfate de strychnine. — Nous avons tenté cette expérience pour opposer l'action convulsivante de celui-ci à l'effet paralytique de la spartéine.

Lapin de 1 kg. 850. 17 h. 20 : 1 gramme de salicylate de soude intraveineux.

Trente minutes plus tard : sulfate de strychnine : 1 mg. 9.

Survie sans incident.

Uroformine et salicylate de soude associés. — Nous voulions connaître si la protection acquise par chacun de ces corps serait renforcée.

Lapin de 1 kg. 050. 17 h. 15 : Injection intrapéritonéale de 0 g. 50 d'uroformine, salicylate de soude intraveineux et intrapéritonéal.

17 h. 45: strychnine, 1 mmg. 4, intrapéritonéal.

18 heures : convulsions cloniques, opisthotonos que nous inhibons par une injection de 2 cc. d'alcool.

Survie.

Contrairement à ce qu'on aurait pu attendre, la phylaxie, loin d'être augmentée par l'association de l'uroformine au salicylate de soude, a paru diminuée.

Salicylate de soude et virus rabique.

1^o Lapin de 1.300 grammes. Pendant quatre jours, injection quotidienne de salicylate de soude intraveineux.

Inoculation intracérébrale du virus fixe le 21 mars 1932.

Mort 12 jours plus tard, avec un retard de 2 jours sur les témoins.

2^o Lapin de 1.350 grammes. Inoculation intracérébrale du virus fixe le 21 mars 1932.

Injections de salicylate de soude intraveineux après l'inoculation pendant six jours consécutifs.

Mort 17 jours après l'inoculation.

Résumé. — Le salicylate de soude intraveineux pratiqué avant l'injection d'une toxine protège contre des doses nettement mortelles de spartéine et de strychnine.

Associé à l'uroformine, cette phylaxie paraît diminuée.

Injecté pendant la durée d'incubation de virus rabique, l'apparition des premiers symptômes est retardée.

PHYLAXIE PAR LE GARDÉNAL

L'action neurotrope du gardénal ou phényl-éthyl-malonyl-urée, si manifeste par sa propriété de suspendre les crises épileptiques, devait faire utiliser ce corps dans la série des recherches sur la phylaxie.

Il n'est pas inutile de rappeler le rôle des alcaloses dans les spasmophilies, convulsions; or, le gardénal, qui paraît favoriser la fixation de l'ion calcium dans l'organisme, est un régulateur de l'équilibre acido-basique du milieu intérieur. Cette influence d'une modification chimique entraînant une transformation des symptômes paraît avoir une importance considérable dans les phénomènes pathologiques.

Toxine tétanique. — Expériences de Billard. Contrairement aux résultats obtenus avec le chloroforme qui étaient imprécis, ceux observés avec le gardénal sont nets :

A. — Cobayes : Deux témoins, dont l'un meurt en 73 heures et l'autre en 75 heures.

B. — Le cobaye reçoit, le 22 août 1927, à 15 heures, une injection de toxine tétanique, analogue à celle reçue par les témoins et mélangée *in vitro* à 1 centigramme de gardénal Poulenc.

Le 23 août, à 10 heures, injection de 1 centigramme de gardénal. A la suite de cette injection, l'animal présente de la stupeur et de la torpeur, mais il survit sans avoir présenté d'accidents par la toxine tétanique.

C. — Trois autres cobayes, traités de manière identique, ont survécu sans accident à l'intoxication tétanique.

Les doses de gardénal étaient de 1 centigramme par 300 grammes d'animal.

Venin de vipère. — Mélangé *in vitro* au venin, il préserve jusqu'à cinq fois la dose toxique après un contact de 5 à 10 minutes. Mais le traitement par le gardénal *après* l'envenimation est désastreux.

PHYLAXIE PAR LE CHLORAL

Nous avons utilisé chez le lapin la solution à 0 gr.25 par centimètre cube, et comme toxique le sulfate de strychnine à 1/2 milligramme par centimètre cube.

Le 28 mars 1932, une injection intrapéritonéale de 0 gr. 50 à un lapin de 1 kilo plonge celui-ci dans un sommeil profond.

La strychnine, injectée à dose de 1 milligramme au kilogramme d'animal, provoque quelques secousses. L'action phylactique paraît moins accentuée que par l'alcool par exemple.

EAUX MINÉRALES

Recherchant la protection contre le venin à l'aide de la spartéine injectée en même temps, Billard pensa que les eaux minérales, dont il avait observé les grandes variétés de vitesse d'évolution dans les phénomènes d'osmose, pouvaient favoriser la fixation de la spartéine sur le système nerveux et le prévenir contre l'atteinte de la neurotoxine.

Ainsi, il trouve que :

« L'eau physiologique mêlée avec 10 milligrammes de sulfate de spartéine (pour 100 g. de poids) injectée au cobaye, le tue en 40 minutes, l'eau de Châtel-Guyon, en 39 minutes.

L'eau de La Bourboule (Choussy), injectée dans les mêmes conditions, l'animal ne présente aucun trouble.

» L'eau du Mont-Dore (Madeleine), de même; survie sans incident. »

On a repris ces expériences pour un très grand nombre de sources, avec des résultats variables.

Parfois, il semble qu'une incubation est nécessaire pour protéger contre les toxines tétanique et diphtérique, mais ici encore, nous ne pouvons que rappeler la prudence qu'il faut avoir avant d'affirmer une conclusion avec ces toxines microbiennes.

Désirant étudier du point de vue phylactique les Sources de Cambo, nous avons préféré choisir la spartéine et la strychnine, qui sont des tests d'une régularité presque absolue.

Source magnésienne :

Cinq centimètres cubes d'une eau en bouteille depuis cinq jours sont injectés dans le péritoine.

1° 15 minutes après, 10 centigrammes de spartéine par 100 grammes d'animal intrapéritonéal; survie sans accidents.

2° Avec le sulfate de strychnine, 1 milligramme par kilogramme de poids.

Source magnésienne permet survie sans incident.

Avec de l'eau datant d'un mois, la protection subsiste à l'égard du sulfate de spartéine, mais paraît moins nette vis-à-vis de la strychnine.

Source sulfureuse. — Contenant de l'hydrogène sulfuré et de l'hyposulfite de calcium.

Avec de l'eau recueillie 5 jours avant l'expérience, pas d'action protectrice évidente. Avec de l'eau en bouteille depuis un mois, phylaxie très nette à l'égard du sulfate de spartéine.

Dans une nouvelle série d'expérience, nous avons répété pendant 8 jours consécutifs les injections intrapéritonéales de l'eau des deux sources, dans le but de déterminer s'il y avait une incubation favorable à l'action de ces eaux.

Nous avons injecté deux fois la minima mortelle de sulfate de strychnine : Les convulsions ont été déclenchées dix minutes après, et la mort est survenue en opisthotonos après trois minutes.

Conclusion. — La source magnésienne de Cambo : protection contre la strychnine et la spartéine. Source sulfureuse : protection contre la spartéine avec de l'eau recueillie depuis un mois.

La phylaxie ne semble pas accrue par la répétition des injections.

Cette valeur des eaux minérales est des plus intéressantes non seulement parce qu'elle réduit l'empirisme de leur utilisation, mais aussi pour les théories générales de la phylaxie qui en ont été tirées.

PHYLAXIE PAR LES NEUROTOXINES

Leur nom seul indique que ce sont des poisons du système nerveux; habituellement ce ne sont pas uniquement des poisons du système nerveux, et fréquemment ils lèsent le tissu sanguin, le foie, le rein, les glandes surrénales, etc. Dans les chapitres antérieurs nous avons indiqué les recherches personnelles faites avec des substances chimiques bien définies. Il est intéressant de connaître les résultats obtenus par des expérimentateurs à l'aide de neurotoxines; c'est pourquoi nous examinerons ici les cas de protection du tissu nerveux par des substances d'origine animale ou microbienne. C'est dans l'ouvrage de Marie Phisalix, sur les venins et animaux venimeux, que nous trouvons les études les plus intéressantes. Elles projettent une vive lumière sur certains faits d'immunité.

Voici les faits principaux :

« Il existe dans le venin du frelon une substance qui a la propriété d'immuniser contre le venin de vipère.

» Cette substance n'est pas détruite par le chauffage à 110°, elle est en partie retenue par le filtre en porcelaine; elle est soluble dans l'alcool et le chloroforme. Elle est indépendante de la substance toxique du venin et de son hémolysine. » (T. I^{er}, p. 410.)

« En 1896, C. Phisalix a établi les propriétés immunisantes que possède le sérum d'anguille chauffé à 58° pendant 15 minutes, vis-à-vis du sérum de vipère. » (T. I^{er}, p. 558.)

« C. Phisalix et Bertrand ont vu que ce sérum immunise les animaux contre le venin de vipère. Il importe de détruire préalablement l'action toxique par chauffage à 58 et 60° .

» MM. Camus et Gley, en 1919, en vaccinant des lapins contre le sérum de Murène et contre le sérum d'anguille, ont constaté qu'il y a immunité croisée entre les deux ichtyotoxines. » (T. 1^{er}, p. 638.)

« Les cas les plus curieux portent sur les études faites avec le venin muqueux de batraciens. Ainsi l'immunisation commencée avec le venin muqueux d'un batracien peut-être continué avec celui d'une autre espèce. C'est ainsi qu'un sujet inoculé d'abord avec du mucus de discoglossé s'est montré aussi bien immunisé que ceux qui n'avaient reçu qu'un même virus. » (T. II, p. 86.)

Ce fait d'équivalence dans l'immunisation entre le virus d'espèces zoologiques différentes offre une commodité très précieuse au point de vue de son utilisation pratique : il est analogue à celui des équivalents toxiques des poisons.

Vaccination contre le venin aspic.

Le venin muqueux du batracien a une grande analogie avec celui du venin de vipère. C. Phisalix a montré que les grenouilles qui ont été vaccinées contre le venin muqueux de la salamandre du Japon et qui ont subi avec succès l'inoculation d'épreuve de ce venin, résistent deux jours après à la dose mortelle du venin de vipère.

» Mais il faut bien remarquer que ce venin muqueux n'est pas antitoxique et ne neutralise pas le venin de vipère, car les sujets qui reçoivent un mélange de la dose mortelle de chaque venin meurent en même temps que les témoins.

» Un lapin vacciné contre le venin de salaman-

dre terrestre par des inoculations intraveineuses de ce venin peut subir avec succès, cinq jours plus tard, l'épreuve de l'injection intrapéritonéale d'une dose de 40 milligrammes de venin, alors que la moitié de cette quantité suffit à tuer un lapin du même poids, non préparé.

» Les expériences qui ont trait à la cholestérine et à la bile ne sont pas moins curieuses.

» Des cobayes reçoivent des injections sous-cutanées à 6 jours d'intervalle d'une solution saturée de cholestérine dans l'éther, la première correspond à 10 milligrammes de cette substance. Il semble que le venin entier et la cholestérine se comportent comme des vaccins vis-à-vis du venin d'héloderme. » (P. 214.)

« En 1897, Fraser montra que des doses très minimes de bile de serpents ou de mammifères sont capables de neutraliser l'action d'une dose mortelle de venin du cobra d'Egypte; pour un cobaye il suffit de 0 cc. 25 à 0 cc. 50 de bile, la neutralisation n'agit que *in vitro*, aussi n'est-ce pas là un cas de phylaxie. » (T. II, p. 486.)

« L'action des venins a été examinée dans le but de connaître s'ils ne permettaient pas d'accroître la résistance de l'organisme à l'égard des virus neurotropes.

» Le venin muqueux de salamandre, non plus que le venin de vipère employé seul, ne confère au lapin une immunité manifeste contre la rage expérimentale produite par l'inoculation intracérébrale du virus fixe; ils retardent seulement l'éclosion de celle-ci.

» Mais, fait particulier, les animaux immunisés successivement contre les deux venins ou simultanément par des injections intraveineuses de mélange de ces venins se montrent réfractaires au développement du virus fixe. »

« Dans ces expériences (Phisalix) nous avons em-

ployé le venin de salamandre stérilisé par ébullition et ensuite le venin de vipère en solution aqueuse au 1/1.000 ou bien encore et avec le même résultat le mélange des deux venins chauffés en pipette close pendant 15 minutes à la température de 75° qui ne détruit pas l'échidnovaccin du venin de vipère. »

« Les inoculations faites au nombre de 5, à 3 jours d'intervalle, à des lapins trépanés 6 jours après la dernière inoculation du venin : les lapins ont résisté. La durée de l'immunité conférée par ce moyen est voisine de deux mois. Les lapins trépanés et inoculés à nouveau avec le virus fixe au bout de périodes variant de 6 semaines à 6 mois n'ont de nouveau résisté que 6 à 7 semaines. »

« Nous avons obtenu les mêmes effets immunisants contre le virus fixe en substituant au venin muqueux de la salamandre celui de l'axolotl ou de la grenouille rousse. »

Dans le chapitre de phylaxie par certaines neurotoxines contre d'autres neurotoxines, Billard cite plusieurs expériences.

« En 1910 et 1911, il montre que le suc d'autolyse du foie de porc obtenu en atmosphère chloroformée, inactive divers poisons et toxines après mélange *in vitro* : une dose mortelle de venin injectée à un cobaye qui, quatre jours auparavant, avait reçu une dose mortelle de toxine tétanique inactivée par du suc hépatique. Or cet animal résista parfaitement à l'envenimation. »

Nous avons vu plus haut que la bile seule protégeait contre le venin de serpent; or, ici, le suc hépatique ne protège pas à lui seul. De plus, fait qui a été signalé pour d'autres substances, si la toxine tétanique protège contre le venin, l'inverse n'a pas lieu. »

Autre exemple de Billard : « Cobaye 192 est injecté le 24 mars, à 10 h. 30, avec une dose de toxine téta-

nique tuant les témoins en 10 heures. Ce même jour, à 13 h. 30, il reçoit en outre une injection de 3 cc. d'eau de Choussy additionnée de 1 centigramme de stovarsel. »

« Ultérieurement, on lui injecte 2/10 de milligramme de venin par 100 grammes de poids et il survit sans avoir présenté d'accidents. »

« Je pourrais multiplier les exemples de cette inactivation *in vivo* du venin par une injection préalable de toxine tétanique, car ces épreuves sont relativement faciles à réussir. »

*Phylaxie contre la toxine diphtérique
par la toxine tétanique.*

« Cette protection d'un cobaye contre une dose mortelle de toxine diphtérique par une injection préalable de toxine tétanique est assez difficile à réaliser. Je n'ai pu l'obtenir qu'une dizaine de fois sur 50 animaux traités. » (Billard.)

Ces difficultés ne nous surprennent pas, car il est très délicat de préciser la dose minima mortelle par un poids fixe d'animal.

PHYLAXIE EN CLINIQUE

Les limites du champ des faits cliniques qui appartiennent à la phylaxie sont actuellement assez difficiles à fixer. Nous prendrons les exemples les plus caractéristiques, autour desquels viendront sans doute se grouper ultérieurement des faits nouveaux.

Protection contre les venins. — En Amérique, Lindsley et Hopkins simultanément, en 1852, préconisent l'alcool par ingestion pour lutter contre l'envenimation; Weir, Mitchel et Reichert, invoquant des résultats expérimentaux, s'élèvent contre cette méthode, qui fut de nouveau préconisée par Viaud, Grand-Maraïs.

L'ammoniaque, à dose de 10 gouttes dans deux ou trois parties d'eau, intraveineux, a été utilisé dans le même but par Oré, Viaud, Grand-Maraïs et Hardison.

On a surtout vanté :

a) *Le guaco*, qui est un composé originaire de l'Afrique Equatoriale, dont le principe est une résine ambrée : la guacine, découverte par Faure. Très réputée au Mexique, en Amérique Centrale, où elle fait l'objet d'une culture spéciale. Posada Arango confirme ses propriétés préventives, mais doute de son effet curatif.

b) *Le cedron*, cotylédons d'une graine de simarubée, a été essayé au Muséum d'histoire naturelle par Auguste Mumenil et le docteur Dumont. Administré

râpé et délayé à la dose de 20 à 25 centigrammes dans un peu de tafia quelques heures avant la morsure, il prévient les symptômes généraux de l'envenimation.

c) *La bile* : Dans son ouvrage sur les *Ophidiens vénéreux du Cauca*, le Docteur Evariste Garcia signale la bile comme un spécifique de l'envenimation. Son mode d'action n'est pas élucidé.

Contre les piqûres de moustiques, les applications de plantain seraient très efficaces.

Des nombreuses expériences de Billard contre le venin de vipère, dont la toxicité est annihilée par la spartéine, certaines eaux minérales, le gardénal, plaident dans le même sens.

Les virus neurotropes. — Dans sa communication à l'*Académie de Médecine* le 10 février 1931, M. le Professeur Cruchet envisage le traitement de l'encéphalomyélite et de la poliomyélite par la méthode phylactique.

De fait, l'association du salicylate de soude intra-veineux et de l'uroformine intramusculaire nous ont donné des résultats heureux. Il est très possible que ces substances agissent non pas directement sur le virus, mais en rendant le névraxe impropre à son développement.

Les résultats expérimentaux obtenus par Phisalix avec le venin muqueux de lézard vis-à-vis du virus rabique, ceux que nous avons nous-même réalisés avec l'uroformine et le salicylate de soude sur le lapin inoculé avec du virus fixe, plaident en faveur de cette méthode.

Bien que ce ne soit qu'une hypothèse reposant sur des impressions cliniques, il est très possible que l'action de l'acide salicylique dans le rhumatisme articulaire soit du même ordre.

Nous en profitons pour signaler le traitement em-

ployé par les moujiks avec succès contre les douleurs rhumatismales de bains dans l'eau desquels ils ont placé un sachet de fourmis, qui agiraient par l'acide formique ainsi libéré.

Neurotoxines :

a) TOXINE TÉTANIQUE. — Les circonstances ne nous ont pas permis d'affirmer par l'expérimentation que, dans le traitement du tétanos par la méthode de Dufour, le chloroforme agit comme phylactique plutôt qu'en permettant une diminution des contractures.

Les tentatives cliniques seront faites avec prudence, car il ne faut pas perdre de vue ce fait, qu'une substance phylactique, comme l'uroformine par exemple, injectée après la toxine, aggrave au lieu de protéger.

Voici, d'après la communication faite par M. le Professeur Cruchet à l'Académie de médecine, le 10 février 1931, la conduite à tenir dans un cas de tétanos.

« Conduite à tenir et résultats.

» *Dans le tétanos.* — Les premiers faits enregistrés, nous l'avons vu, sont ceux de Dufour et ses élèves à l'occasion du tétanos. Depuis, d'autres observations analogues ont été publiées par Ravina, Archambault et Friedmann, Teissier et F. Costes, A. Bernard (de Lille), Guillaïn et de Sèze, Brulé et Lenègre.

» A trois reprises, chez trois tétaniques hospitalisés dans notre service de Clinique médicale des Enfants, nous avons eu recours à la méthode phylactique par l'anesthésie chloroformique. Nous n'avons eu que deux guérisons. Dans le troisième cas, le malade a vu ses contractures s'atténuer et disparaître, l'assoupissement remplacer les crises douloureuses et le trismus, la gravité immédiate de son mal s'éloigner et

sa durée s'allonger; mais la mort n'a pu être évitée. En somme, nous avons eu alors exactement la même évolution que nous avons constatée antérieurement chez nos tétaniques traités par le chloral à haute dose.

» Nous sommes convaincu, cependant, que cette méthode doit donner des résultats meilleurs si elle est pratiquée selon les règles suivantes, auxquelles nous devons le reconnaître, nous ne nous sommes pas toujours rigoureusement conformé.

» 1° Il faut faire les injections de sérum antitétanique immédiatement avant ou pendant l'anesthésie chloroformique. Ces injections utiliseront la voie intrarachidienne, mais aussi la voie sous-cutanée : on commencera par celle-ci et on n'hésitera pas à avoir recours à de fortes doses d'emblée : 50, 80 et 100 cc. Dans les formes hypertoxiques, on fera des injections intramusculaires, et même intraveineuses. On terminera par une injection sous-arachnoïdienne de 10 à 30 cc., selon le cas, de sérum antitétanique.

» Il sera parfois nécessaire de renouveler une seconde fois le traitement dans les premières vingt-quatre heures. Généralement, les jours suivants le traitement phylactique suffira une fois par jour.

» 2° L'erreur le plus fréquemment commise est de faire ce traitement en dernier lieu et comme en désespoir de cause; il faudrait, au contraire, le mettre en œuvre dès le début des accidents, alors que les centres nerveux ne sont pas trop sidérés et que l'organisme est en état d'opposer une résistance sérieuse. »

L'étude expérimentale montre que, après l'injection de toxine tétanique, un temps souvent assez long s'écoule avant l'apparition des premiers signes de l'intoxication. Il paraît logique de penser que c'est par une intervention au cours de ce « temps perdu » que les agents phylactiques atteindront leur maximum d'efficacité.

b) TOXINE DIPHTÉRIQUE. — Voici l'opinion du Professeur Cruchet à ce sujet :

« Les accidents névrauxiques de la diphtérie, connus depuis longtemps, ont subi dans ces dernières années une virulence inaccoutumée. Personne n'avait pensé jusqu'ici à les combattre par la méthode phylactique au moyen de l'anesthésie chloroformique, malgré les expériences favorables poursuivies en ce sens par Billard.

» Nous l'avons tentée dans trois cas depuis février 1930, et deux fois sans succès : mais nous convenons franchement que l'essai en a été fait chez des malades *in extremis* et, par conséquent, dans des conditions absolument défavorables.

» Pour juger de cette intéressante méthode, il est indispensable de ne pas attendre les derniers jours. Dès que la malignité tend à se manifester et que les accidents neurotoxiques se montrent, il n'y a aucun inconvénient à associer l'anesthésie chloroformique et des injections de sérum antidiphtérique à haute dose, en suivant les mêmes indications que dans le tétanos : on pourra pratiquer ici aussi des injections sous-cutanées, intramusculaires, et même intraveineuses dans les formes hypertoxiques. Il ne faudra pas hésiter davantage à utiliser la voie sous-arachnoïdienne, bien qu'on n'ait pas encore songé, à notre connaissance, à s'en servir jusqu'à ce jour. »

Il convient de remarquer que le mode d'action de la toxine diphtérique est très différent de la toxine tétanique : elle n'atteint pas seulement le système nerveux, mais encore lèse profondément le foie, le cœur, les reins...

A diverses reprises nous avons tenté à nouveau, dans les cas graves observés au pavillon de la diphtérie, d'associer à la sérothérapie, le chloroforme; celui-ci était donné par inhalation, ou sous forme d'eau

chloroformée. Les résultats, peut-être en raison même de la gravité des cas, dans lesquels cette méthode a été utilisée, obligent encore à réserver l'opinion.

D'ailleurs, du point de vue expérimental, l'étude de cette association sérum, chloroforme et toxine diphtérique n'a pas encore permis de conclusions définitives.

Les eaux minérales. — Les travaux sont nombreux qui signalent les propriétés phylactiques de certaines eaux minérales. Nous nous bornons à signaler les rapports présentés par MM. Ferreyroles, Monod, Boucomont et les Professeurs Loeper et Mougeot.

Ces travaux n'élargissent pas le domaine déjà très vaste de l'emploi des eaux minérales en thérapeutique, mais ils donnent des explications nouvelles, basées sur l'expérimentation du mode d'action de ces eaux.

Des cures thermales agiraient dans nombre de cas d'auto-intoxication en partie par les propriétés phylactiques des eaux qui préviendraient une reprise des accidents.

Conclusions. — Comme l'écrit le Professeur Cruchet : « La phylaxie, qui n'était d'abord dans l'esprit de celui qui l'a décrite qu'une découverte purement spéculative, s'avère comme un procédé thérapeutique nouveau. »

Nous avons choisi les principaux faits où l'on retrouve des applications de cette « conception générale ».

A la protection contre les venins, déjà préconisée au moyen de l'alcool, l'ammoniaque, le guaco, le cedron, la bile, et confirmée par les recherches expérimentales de Billard, nous avons apporté quelques faits de phylaxie plus directement cliniques, en ce

qui concerne le traitement de l'encéphalite et de l'encéphalomyélite par l'uroformine et le salicylate de soude; le traitement de la diphtérie et surtout du tétanos par le chloroforme.

Nos expériences nous permettent de penser que d'autres substances — par exemple l'alcool, le vin, le chloral, que nous avons spécialement étudiées — pourraient avoir une action phylactique analogue. Nous nous réservons de revenir ultérieurement sur cette intéressante question.

INTERPRETATION DES PHENOMENES DE LA PHYLAXIE

Nous avons pu voir que les cas de phylaxie sont nombreux et variés. Est-il possible de donner une explication univoque, précise, du mode d'action des substances phylactiques ?

Des cas de guérison du tétanos par la méthode de Dufour, pour lesquels on a invoqué l'action phylactique du chloroforme, permettent de se poser deux questions :

1° Le chloroforme facilite-t-il le passage de la barrière vasculo-méningée, infranchissable pour certaines substances ?

Pour essayer d'y répondre, nous avons expérimenté avec du bleu de méthylène. Léonard Hill a utilisé la méthode de coloration vitale d'Ehrlich. Il conclut (Gley, p. 855) : « injection du bleu de méthylène dans le sang d'un animal vivant... a) les centres nerveux restent absolument incolores. Mais b) anesthésions l'animal, le cerveau prend une teinte bleue... ». Nous avons repris ces expériences et nous avons vu que la première partie de l'observation de Léonard Hill n'est pas exacte. En effet, en injectant dans la veine marginale de l'oreille d'un lapin 5 cc. d'une solution de bleu de méthylène au 1/100, l'animal étant sacrifié, 5 minutes plus tard les centres nerveux apparaissent nettement colorés en bleu : Nous avons pu vérifier ceci sur plus de 10 sujets.

2° Si l'injection de bleu est pratiquée sous anes-

thésie chloroformique ou à l'éther, est-ce que la coloration du cerveau devient plus intense ? Nous n'avons remarqué aucune différence avec les cas où l'injection n'était pas associée à l'anesthésie.

Nous pouvons conclure que les anesthésiques: chloroforme, éther, ne semblent pas faciliter :

1° le passage du bleu à travers la barrière vasculo-méningée;

2° la fixation du bleu par le cerveau.

Nous avons pratiqué les mêmes injections de bleu sur des lapins auxquels nous avons injecté de l'alcool. Le cerveau était toujours très coloré en bleu, mais, en outre, les poumons l'étaient avec une intensité que nous n'avions pas rencontrée jusque-là. Peut-être les tropismes des substances peuvent-ils être ainsi modifiés dans une certaine mesure ?

La deuxième question posée par la méthode Dufour était : Les anesthésiques favorisent-ils l'action des anticorps ?

Théoriquement, cela nous paraît très possible; car nous avons indiqué les expériences qui montrent la possibilité de récupérer une toxine d'un mélange toxine-cerveau par exemple. En sorte que la toxine libérée pourrait être neutralisée par les anticorps qui se trouvent dans le sérum.

Nous avons expérimenté avec de la toxine tétanique, diphtérique, sur des lapins à l'aide d'anesthésies par le chloroforme, l'éther.

Les essais, pourtant assez nombreux, ne nous permettent pas de conclure; car il a été très difficile de préciser la dose de toxine diphtérique minimum mortelle.

Pour certains lapins, elle est relativement faible, alors que des témoins supportent sans incident des doses bien supérieures. Nous croyons pouvoir dire,

cependant, que l'action protectrice du chloroforme associé au sérum, même si elle existe, n'est pas très marquée.

Il reste à connaître le processus de la protection dans le cas où la phylaxie est nette, comme, par exemple, lorsqu'on protège par de l'uroformine à l'égard de la spartéine.

Les interprétations et les hypothèses sont très nombreuses.

L'hypothèse de travail de Billard est la suivante : « Le phylactique se fixe sur les lipoïdes de la cellule, à la manière d'une teinture colorante qui protège les cellules nerveuses ainsi teintées, à la manière d'un écran. »

Le Docteur Pierre Dodel, par un travail important, a montré le rôle de premier plan joué par les lipoïdes.

Les toxines tétanique et diphtérique, le sulfate de spartéine, la neurotoxine du venin de vipère se fixent sur les lipides.

Il extrait du cerveau, des hématies, des lipides acéto-alcool-éthéro solubles. « Il prend une suspension colloïdale de lipides dans du sérum physiologique qu'il garde en contact avec une des toxines signalées plus haut; après un contact de six heures, il ajoute des globules rouges : l'hémolyse est beaucoup moins marquée que dans le tube témoin, il en conclut que la toxine s'est fixée sur les lipides.

Ces expériences présentent un intérêt très vif; elles constituent une preuve de plus, à l'appui du rôle que jouent les lipoïdes dans les intoxications variées et dans les anesthésies.

Peut-être faut-il faire quelques réserves sur les conclusions à tirer; car d'abord la fixation n'est pas complète, puisque l'hémolyse se fait partiellement; au sujet des expériences faites avec la spartéine, la dose de 8 milligrammes par 100 grammes d'animal est peut-

être un peu faible pour être très significative; enfin, dans les expériences faites avec les hématies placées dans une suspension colloïdale de lipides, ne peut-on supposer que l'hémolyse n'a pas lieu à cause d'un phénomène d'adsorption du venin par la suspension colloïdale ? On a obtenu avec de la poudre de charbon des résultats du même ordre.

Il est plus difficile d'admettre sans réserve la conception de Billard, pour qui une substance phylactique agit à la manière d'un écran sur la membrane cellulaire. Nous ne discutons pas ce qu'il faut penser de cette membrane, mais nous avons pu constater que, au cours de l'anesthésie, il est possible d'intoxiquer un animal, si la dose de poison est forte. En effet, si, au cours d'une anesthésie chloroformique d'un animal, on lui injecte de la strychnine à dose suffisante, l'animal, quoique maintenu endormi, meurt sous l'effet incontestable de la strychnine. Cette expérience et bien d'autres analogues montrent qu'il n'existe pas une barrière infranchissable, empêchant certaines substances de pénétrer à l'intérieur de la cellule.

Au sujet de l'anatoxine, Billard admet une dissociation à l'intérieur de l'organisme, en formol qui se fixe sur les centres nerveux et toxine qui ne peut plus agir. Des faits existent à l'encontre de cette hypothèse; car, si, d'une part, on injecte du formol et, d'autre part, de la toxine diphtérique, la phylaxie, comme nous l'avons déjà signalé, est très peu accentuée. De plus, pour l'anatoxine, il faut un certain délai permettant une réaction de l'organisme pour obtenir l'immunité. Il paraît plus juste de considérer dans la toxine diphtérique, comme dans nombre de venins, d'une part, la substance toxique qui est détruite par la chaleur ou le formol par exemple, et en outre les substances vaccínantes qui permettent l'immunité.

Pour expliquer l'action phylactique des eaux minérales, Billard émet cette hypothèse : que certains ions libres du complexe électrolytique hydrominéral des eaux thermales se fixent sur le névraxe et le rendent réfractaire à l'imprégnation par les neurotoxines.

Les travaux de Vincent expérimentant sur les savons ont montré la puissance avec laquelle certains savons fixent certaines neurotoxines.

Billard trouve qu'en traitant une eau minérale par le palmitate de soude, elle perd tout pouvoir phylactisant, avec l'oléate de soude cette perte n'est pas totale et avec les stéarates, le pouvoir phylactique serait conservé. Billard conclut : les ions des eaux minérales ainsi que les neurotoxines ont une action élective pour les palmitates. Lorsque l'équilibre physique des palmitates a été perturbé par la fixation de ions phylactisants, les toxines ne peuvent plus se fixer sur ces palmitates.

Ces expériences autorisent à penser qu'une substance phylactisante agirait en produisant au niveau des cellules un *précipité* empêchant la dissolution à l'intérieur de la cellule de l'agent toxique.

Un fait découvert par Noguchi serait en faveur de cette interprétation. Faisant des expériences sur l'hémolyse, il trouva que seule l'hémoglobine des globules qui peuvent être protégés par le venin concentré (globule de cheval, rat, lapin) donne un précipité avec le venin. Il ne s'en produit pas avec l'hémoglobine brute ou pure du chien et du cobaye dont les hématies ne sont jamais protégées par les solutions fortes de venin. La protection exercée par le venin se ramènerait donc à la formation dans les globules d'un composé insoluble dans l'eau.

Il est probable que les substances phylactisantes agissent par l'intermédiaire des lipides et savons amenant des modifications de la constitution physique

et du pH cellulaire du même ordre que ceux des deux exemples suivants :

Ce qui crée la résistance des globules rouges à l'hémolyse, c'est la présence de CO^3 ou d'un acide qui l'aurait remplacé, l'influence de l'acide peut être montrée directement en lavant des globules envenimés à froid dans une solution très diluée de HCl ; ils ne sont plus hémolysables, même en présence de lécithine. L'acide déplace donc le venin d'une combinaison avec l'élément basique des globules.

Inversement, en enlevant l'acide aux globules par exemple avec le saccharose, Bang sensibilise les hématies. On peut ainsi, alternativement, rendre les globules résistants ou sensibles.

On peut démontrer que la protection n'est pas due à une action directe de la substance phylactisante sur l'agent toxique.

Par exemple, j'injecte de l'alcool dans le péritoine d'un lapin. 15 minutes plus tard, j'injecte de la strychnine à dose hypermortelle dans la moelle lombaire. Après quelques secousses cloniques du train postérieur et les signes d'une douleur vive, l'animal survit alors que le témoin meurt en 12 minutes.

Le rôle protecteur des substances phylactiques (chloroforme tout au moins) ne semble pas devoir être attribué à une augmentation de la perméabilité vasculo-méningée, ainsi que cela ressort d'expériences faites avec du bleu de méthylène.

Il paraît dû à un déplacement de la toxine permettant, dans certains cas, l'action des anticorps.

Billard et Dodel ont montré l'importance des lipides dans les phénomènes de phylaxie.

Certaines recherches mettent en relief l'importance des modifications physiques et chimiques des cellules. Jetons un rapide coup d'œil sur cette *phylaxie cellulaire* — comme elle a été appelée par Dodel.

PHYLAXIE CELLULAIRE

Nous avons démontré, par de nombreux faits, la possibilité d'accroître rapidement la résistance d'un tissu à l'égard d'agents nocifs. Les expériences sur le système nerveux sont très significatives, nul doute qu'il soit possible de reproduire des faits analogues à l'égard des autres tissus.

On a étudié depuis longtemps les phénomènes d'hémolyse qui permettent d'apprécier facilement les variations de résistance des hématies, mettant ainsi bien en relief les changements du degré d'immunité cellulaire ou histiogène, comme l'a démontré Behring.

Weir Mitchell, en 1861, observe le premier la résistance des globules rouges aux solutions concentrées de venin de crotale.

Dans un mélange à parties égales de sang et de venin frais, les globules ne se dissolvent pas. L'hémolyse ne survient que s'il y a moins de 10 p. 100 du venin dans le mélange.

Fait remarquable, les globules ayant séjourné dans une solution concentrée de venin de crotale, s'ils sont lavés au sérum physiologique et placés dans des solutions salines, résistent davantage que les témoins.

Noguchi, en 1907, a confirmé l'action protectrice des hautes doses de venin : les globules ayant séjourné 20 minutes dans une solution concentrée de venin ne sont plus hémolysables par l'eau pure, les solutions salines, la saponine ou la tétanolysine. En même temps, leur résistance à la chaleur a diminué.

Phisalix et Bertrand, expérimentant sur le hérisson réfractaire au venin d'héloderme, montrent que les hématies du hérisson ne sont pas hémolysées par ce poison, contrairement à ce qui arrive pour les globules du cobaye, du moineau et autres animaux sensibles au venin de lézard.

Par ailleurs, ils ont montré que le sérum du hérisson, inoculé en même temps que le venin, ne protège pas du tout, au contraire. Ces faits montrent que la résistance des hématies et, en généralisant, des cellules de l'organisme, peut varier indépendamment de toute immunité humorale.

Gley et Camus l'ont démontré pour la résistance du hérisson au sérum toxique d'anguille, et Phisalix pour la résistance cellulaire aux toxines du bacille de Koch.

Le venin concentré qui peut conférer une certaine immunité aux hématies n'est pas la seule substance possédant cette propriété. Tette et Sellei la révèlent pour le bichlorure de mercure.

Madsen et Walbum ont montré que les acides en excès protègent les globules, tandis qu'à concentration plus faible, ils les dissolvent.

En 1902, Flexner et Noguchi attirent l'attention sur l'influence des sels dans les phénomènes d'hémolyse et d'agglutination.

L'action empêchante du chlorure de sodium a été le point de départ d'une ère nouvelle dans l'étude de l'hémolyse par les venins.

Gocbel confirme l'action empêchante du chlorure de sodium.

Noguchi, en 1907, constate que l'action du chlorure de calcium sur l'hémolyse est différente et opposée, suivant que la dissolution globulaire est due au venin lécithide ou au venin lipoïde.

Gengou, en 1907, observe que le citrate de soude,

en solution de 2 à 3 p. 100, empêche l'hémolyse par le venin lécithide et n'a aucune action sur le venin lipoïde : son action empêchante est inhibée par CaCl_2 .

Dungen et Coca constatent que les chlorures de baryum, de magnésium et de calcium (surtout ce dernier) ont la propriété d'empêcher l'hémolyse par le venin lécithide et le venin séreux.

Bang, en 1909, y ajoute les sulfates, les nitrates et même les acétates. L'aluminium est six fois plus actif que le calcium, celui-ci, soixante fois plus actif que le sodium. Ces métaux ont une véritable affinité pour le venin.

Toutefois, et ceci est extrêmement important, comme l'avaient observé Dungen et Coca, les sels n'agissent pas directement, mais ils empêchent le venin de se fixer sur les globules.

Il faut ajouter, à ces travaux nombreux qui démontrent la possibilité d'accroître la résistance des hématies à des substances hémolytiques, les résultats obtenus par Dodel.

Guidé par cette idée directrice de Billard : « les substances phylactiques qui s'opposent aux neurotoxines se fixent sur les lipides cellulaires », il entreprend une série de recherches des plus intéressantes dont voici les résultats.

TECHNIQUE. — Il se sert de globules rouges de mouton émulsionnés au 1/8 dans du sérum physiologique après avoir été lavés quatre fois dans une solution de NaCl à 9 pour 1.000.

L'hémolyse était observée dans un volume total de 2 cc. de liquide isotonique contenant 0,2 d'émulsion globulaire. La température était celle du laboratoire, variant de 14 à 18°, la marche de l'hémolyse appréciée à des intervalles réguliers de temps par centrifugation et comparaison de la coloration du liquide

avec une échelle analogue à celle de Vernes, allant de 0 (hémolyse nulle) à 8, hémolyse totale.

Les résultats peuvent se résumer ainsi :

Par action préventive : le formol empêche l'hémolyse par la quinine, la spartéine, l'oléate.

Par action préventive : l'hémolyse par la spartéine est empêchée par l'oléate de soude, le stéarate de soude, le palmitate de soude, le salicylate de soude, le pyramidon.

Par action simultanée : le salicylate, le pyramidon empêchent l'hémolyse par la spartéine.

Le formol, le salicylate, l'oléate accélèrent l'hémolyse par la quinine.

Dodel ajoute : « Il ne peut être question de neutralisation *in vitro* des poisons par les substances protectrices, l'action simultanée serait alors la plus phylactique; or c'est souvent l'inverse.

Nous terminons ce chapitre en rappelant les expériences de Goebel et Bang. Des globules en suspension dans une solution isotonique de saccharose fixent à froid le venin sans s'hémolyser. Si on les lave dans la solution de NaCl à 0,8 p. 100 et qu'on les replace dans la solution sucrée à 37 degrés, ils ne sont pas hémolysés, même en ajoutant de la lécithine. Pourtant la solution renferme du venin capable d'hémolyser des globules neufs, mais les hématies préparées sont inactivées.

Ce qui crée dans ce cas la résistance à l'hémolyse, c'est la présence de Co^{2+} ou d'un acide qui l'aurait remplacé. Inversement, en enlevant l'acide aux globules avec le saccharose, Bang sensibilise ou réactive les globules.

On peut ainsi alternativement rendre les globules résistants ou sensibles.

On sensibilise des globules réfractaires en les lavant au chromate de potasse; on les rend au con-

traire plus résistants, même en présence de lécithine, en les chargeant de Co^2 .

Conclusions. — Plusieurs auteurs montrent la résistance des hématies aux venins, les variations de cette résistance suivant l'espèce et les traitements auxquels on soumet les globules rouges.

Dodel soutient cette thèse, conçue par Billard : « Les neurotoxines se fixent sur les lipides cellulaires. » Il l'appuie sur des expériences d'hémolyse et les variations provoquées de la résistance globulaire.

Goebel et Bang montrent que dans nombre de cas la résistance à l'hémolyse est due à la présence de Co^2 ou d'un acide qui l'aurait remplacé.

CONCLUSIONS

I. — La phylaxie, découverte par Billard, est une forme d'immunité acquise, qui diffère de l'immunité humorale ou de l'immunité par accoutumance, par : l'absence d'anticorps, sa rapidité d'apparition, sa non-spécificité.

II. — Nos expériences confirment celles de Billard en ce qui concerne les propriétés phylactiques du sulfate de spartéine, de l'uroformine.

En ce qui concerne la phylaxie du chloroforme vis-à-vis des toxines tétanique et diphtérique, nos constatations ne nous permettent pas d'être aussi affirmatifs que Billard.

III. — Nous avons expérimenté également la phylaxie du sulfate de spartéine contre la strychnine, et contre le virus rabique. Son action de protection, très nette dans le premier cas, est peu notable dans le second.

L'uroformine présente une certaine action phylactique contre le virus rabique, puisqu'elle prolonge l'incubation d'une huitaine de jours.

IV. — Nous avons étudié expérimentalement, chez le lapin, la phylaxie avec l'alcool, le vin, le salicylate de soude, le chloral, les eaux minérales de Cambo. Voici nos résultats :

1° *L'alcool* protège contre la strychnine, la spar-

téine. Il peut inhiber l'intoxication, même après l'apparition des premières secousses provoquées par la strychnine.

2° *Le vin*, injecté dans le péritoine ou les veines, donne des résultats identiques.

L'évolution de la rage n'a pas paru modifiée.

3° *Le salicylate de soude* protège contre la strychnine et la spartéine.

Associé à l'uroformine, son action phylactique n'est pas accrue.

Injecté dans les veines pendant la durée d'incubation du virus rabique, l'apparition des premiers symptômes est retardée.

4° *Le chloral* protège contre la strychnine, mais avec une intensité relativement faible.

5° *Les eaux minérales de Cambo* (sources magnésienne et sulfurée) phylactisent; de même que les eaux de Chousny à La Bourboule ou de la Madeleine au Mont-Dore, contre l'intoxication par la spartéine. Cette propriété ne semble pas intensifiée par la répétition des injections d'eau pendant plusieurs jours de suite.

V. — Ces faits expérimentaux tendent à prouver que la phylaxie peut être transportée dans le domaine clinique, et devenir une thérapeutique nouvelle.

A cette méthode se rattachent :

1° Le traitement du tétanos et de la diphtérie par le chloroforme;

2° Le traitement de l'encéphalomyélite par l'uroformine et le salicylate de soude.

3° Le traitement des auto-intoxications par les eaux minérales.

VI. — Le rôle protecteur des substances phylactiques ne semble pas devoir être attribué à une aug-

mentation de la perméabilité vasculo-méningée, ainsi que cela ressort de nos expériences faites avec le bleu de méthylène.

Ces substances phylactiques agiraient en empêchant la fixation de la toxine ou en provoquant son déplacement, lequel permettrait, dans certains cas, l'action des anticorps.

Billard et Dodel ont montré l'importance des lipides dans les phénomènes de phylaxie. Ces phénomènes seraient dus à des modifications physiques et chimiques au niveau des cellules : Phylaxie cellulaire de Dodel.

Vu : *Le Doyen,*

C. SIGALAS.

VU, BON A IMPRIMER

Le Président,

R. CRUCHET.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Bordeaux, le 2 juin 1932.

Le Recteur de l'Académie,

F. DUMAS.

BIBLIOGRAPHIE

Eaux minérales et anaphylaxie.

- BILLARD (G.). — Les eaux minérales naturelles iodées. Leurs propriétés antiseptiques et cytophylactiques. *Presse médicale*, 1918, p. 518.
- Sur les propriétés anagotoxiques des eaux minérales. Soc. de biol., Paris, 1926.
- Pouvoir anagotoxique *in vitro* des eaux minérales d'Auvergne sur la toxine tétanique. *C. R. Soc. de biol.*, XCIV, 1926, 15 mai, p. 1236.
- Pouvoir anagotoxique des eaux de Saint-Nectaire sur la toxine diphtérique. Soc. de biol., 12 juin 1926.
- Propriétés des eaux minérales de la région du centre. *Presse médicale thermique*, 15 juill. 1926.
- Les eaux minérales milieux biologiques. *Centre médical*, XXXII, août-sept. 1926, n^{os} 8-9, p. 168.
- Pouvoir anagotoxique des eaux de La Bourboule et du Mont-Dore sur le sulfate de spartéine. *C. R. hebd. de la soc. de biol.*, Paris, 1926, XCIV, p. 982.
- De l'empirisme au laboratoire. Pouvoir anagotoxique de quelques eaux minérales d'Auvergne sur certaines neurotoxines. *Presse médicale*, Paris, 26 janv. 1927, XXXV, n^o 8, p. 113.
- Phylaxie non spécifique. Phylaxie par certaines eaux minérales. *Progrès médical*, Paris, 1927, 14 mai, p. 731.
- Phylaxie non spécifique et immunité spécifique. *C. R. de la Soc. de biol.*, XLVI, 1927, p. 503.

- BILLARD et COURTIAL. — Pouvoir anagotoxique de l'eau de La Bourboule sur la toxine tétanique. Soc. de biol., 5 juin 1926.
- BILLARD et DAUPAYROUX. — Recherches sur le pouvoir anti-anaphylactique des eaux de La Bourboule. *Hydrologica*, 28 juin 1916.
- BILLARD. — La Phylaxie. G. Doin, édit., 1931.
- FERREYROLLES (P.), MONOD (G.) et BOUGOMONT (R.). — La phylaxie. Pouvoir phylactique des eaux minérales françaises. Soc. d'hydrol. et de climatol. méd. de Paris, séance du 23 mars 1931.
- LOEPER (M.) et MOUGEOT (A.). — Le pouvoir désensibilisant ou antianaphylactique des eaux minérales. Soc. d'hydrol. et de climatol. méd. de Paris, séance du 23 mars 1931.
- MOUGEOT et AUBERTOT. — Sur le pouvoir phylactique des eaux minérales. Essai avec la picrotoxine et le vairen. *C. R. de l'Acad. de méd.*, févr. 1931.
- Action des savons sur les eaux minérales phylactisantes et la picrotoxine. *C. R. de l'Acad. de méd.*, févr. 1931.
- PERRIN et CUENOT. — Nature des sels antagonistes de la toxine tétanique contenus dans l'eau de La Bourboule (Source Choussy). *C. R. de l'Acad. de méd.*, t. CVI, p. 203, 1931.

Phylaxie des eaux minérales.

- MOUGEOT et AUBERTOT. — Sur les pouvoirs ago et anagocytiques des eaux minérales. *Presse médicale*, 21 avril 1928.
- Sur les pouvoirs agocystiques et anagocystiques des eaux minérales. Leur mensuration à l'aide d'indice numérique. *Presse médicale*, Paris, 21 avril 1928, n° 32, p. 500.
- VIOLLE. — Action d'un certain nombre d'eaux minérales et solutions alcalines sur l'imbibition colloïdale. *Acad. de méd.*, 12 avril 1927.
- L'hydrémie physiologique provoquée. Son mécanisme à la suite de l'absorption d'eaux sulfatées calciques. *Ann. de l'Institut d'hydrol.*, t. II, n° 2, avril-juin 1924.

VIOLE et GIBERTON. — Du rôle des cristalloïdes dans le pouvoir anagotoxique des eaux minérales. *Presse médicale*, n° 1, 2 janv. 1929, p. 6.

*
**

CRUCHET (R.). — *Bull. de l'Acad. de méd.*, séance du 10 févr. 1931, t. CV, n° 6.

— Remarks on the treatment of tetanos diphteria and other neurotropic diseases by the method of phylaxis. *The British Med. Journ.*, january 16 th 1932.

CRUCHET (R.) et NOBLIA. — Experiments on Phylaxis by alcohol and wine. Rapport au Congrès de la Santé publique de Belfast, 13 mai 1932, *The Lancet*, juin 1932.

DUFOUR. — Méthode de Dufour dans le traitement du tétanos. Dr. FOUCAULT : *Hôpital*, nov. 1931.

DODEL (P.). — Données expérimentales relatives aux phénomènes de phylaxie. Thèse doctorat ès sciences, Lyon, 1928.

DARIER TZANK. — Phylactique. *Presse médicale*, 17 janv. 1927, p. 73.

LECLER. — Traitement du tétanos par la sérothérapie sans anesthésie générale. *Presse médicale*, 24 janv. 1931.

LUMIÈRE (A.). — Anaphylaxie. *Presse médicale*, 18 janv. 1930.

MENIER (R.). — Rôle des lipoïdes dans l'anaphylaxie. Thèse doctorat en médecine. Montpellier, 1921.

— Lipoïdes et états anaphylactiques. *Presse médicale*, 13 août 1930, n° 65.

MOULINIER. — Traitement de l'angine de poitrine. Soc. de méd. et de chir. de Bordeaux, 5 févr. 1931.

PHYSALIX MARIE. — Animaux venimeux et venins. Edit. Masson, 1922.

ORÉ. — Recherches expérimentales sur l'empoisonnement par l'agaric bulbeux. *Arch. de physiol. normale et pathologique*.

Nouveau traité de médecine Roger Widai-Teissier : Tétanos. Masson, édit.

Traité de pathologie interne. Doïn, édit.

- TROISIER et BOQUIEN (Yves). — Traitement de l'asthme par l'anesthésie générale. *Les échos de la Médecine*, 15 mars 1931.
- VINCENT. — Théorie de la constitution des anticorps. *Les Echos de la Médecine*, janv. 1932.
- VÉCHIN. — Recherches expérimentales sur le traitement du tétanos. *Presse médicale*, 1927, n° 22, p. 344.
- VLES. — Précis de chimie physique. Vigot Frères, 1929.

